

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **FIRAZYR**^{®*}

icatibant injectable
à 10 mg/mL sous forme d'acétate d'icatibant

Seringue préremplie à dose unique de 30 mg/3 mL

Médicament utilisé pour traiter l'angio-œdème héréditaire
Code ATC : B06AC02

Shire Orphan Therapies, LLC
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
États-Unis

Importateur/distributeur :
Laboratoires Paladin Inc.
100 boulevard Alexis Nihon, bureau 600
Saint-Laurent (Québec)
Canada
H4M 2P2

Date de préparation :
4 juin 2014

Date de révision :
19 novembre 2015

Numéro de contrôle : 186118

* FIRAZYR est une marque de commerce déposée de Shire Orphan Therapies GmbH.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution à 10 mg/mL	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FIRAZYR (acétate d'icatibant) est indiqué pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

Le patient ou un aidant doit recevoir l'enseignement nécessaire sur les techniques d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer FIRAZYR (voir **Posologie et Administration**).

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'information disponible sur l'utilisation de FIRAZYR chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée (voir **Mises en garde et Précautions** et **Mode d'action et Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

Aucune donnée n'appuie l'administration de FIRAZYR chez les enfants et les adolescents. L'administration répétée d'icatibant a retardé de manière réversible la maturation sexuelle de rats et de chiens (voir **Toxicologie**).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui sont hypersensibles à l'acétate d'icatibant ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir **Formes posologiques, Composition et Conditionnement**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le patient ou un aidant doit recevoir l'enseignement nécessaire sur les techniques d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer FIRAZYR. La première administration de FIRAZYR doit s'effectuer sous la supervision d'un professionnel de la santé. L'auto-administration pourra ensuite débuter (voir **Posologie et Administration**).

Les patients qui présentent des symptômes laryngés ou un œdème causant des difficultés respiratoires doivent obtenir de l'assistance médicale immédiatement après l'administration de FIRAZYR (voir **Posologie et Administration**).

Cardiovasculaire

Maladie cardiaque ischémique

Il a été démontré que l'icatibant aggrave l'ischémie cardiaque induite dans plusieurs modèles animaux en antagonisant les effets cardioprotecteurs de la bradykinine (voir **Pharmacologie détaillée**). L'utilisation de l'acétate d'icatibant chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique aiguë ou souffrant d'angine instable pourrait théoriquement entraîner une diminution du débit sanguin dans les artères coronaires et une détérioration de la fonction cardiaque.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'utilisation de l'acétate d'icatibant au cours des semaines suivant un AVC pourrait théoriquement atténuer les effets neuroprotecteurs positifs de phase tardive de la bradykinine.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude systématique n'a été menée pour évaluer l'utilisation de FIRAZYR chez la femme enceinte. FIRAZYR ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

Des études menées chez l'animal ont montré que l'icatibant a des effets en fin de gestation, période durant laquelle l'icatibant a un effet tocolytique résultant en une parturition retardée et en une mortalité fœtale à des doses de 0,5 à 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (doses maternelles de 1 et 3 mg/kg respectivement en fonction de l'ASC). Une détresse fœtale et une mortalité périnatale accrues ont été observées à fortes doses (7 fois la dose maximale recommandée chez l'humain; à une dose maternelle quotidienne de 10 mg/kg/jour en fonction de l'ASC). Le risque auquel les humains sont exposés est inconnu (voir **Toxicologie**).

Femmes qui allaitent

Des études menées chez l'animal ont montré que l'icatibant est excrété dans le lait des rates en lactation à des concentrations semblables à celles qui sont observées dans le sang maternel (voir **Pharmacologie détaillée**). On ignore si l'icatibant est excrété dans le lait maternel humain. De nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de FIRAZYR n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents. L'administration répétée d'icatibant a retardé de manière réversible la maturation sexuelle des rats et des chiens (voir **Toxicologie**).

Gériatrie (> 65 ans)

Il existe peu de données sur l'administration de FIRAZYR aux patients de plus de 65 ans. Des études ont révélé que l'exposition totale à l'icatibant chez les patients âgés était plus élevée que chez les jeunes adultes (voir **Mode d'action et Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les données obtenues auprès de sujets atteints d'insuffisance hépatique de divers niveaux de gravité indiquent que l'atteinte hépatique n'a pas d'effet sur l'exposition à l'icatibant. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les rares données obtenues auprès de sujets atteints d'insuffisance rénale indiquent que l'atteinte rénale n'a pas d'effet sur l'exposition à l'icatibant. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Presque tous les patients (97 %) qui ont été traités par FIRAZYR administré par voie sous-cutanée dans le cadre des essais cliniques ont présenté des réactions au point d'injection, comme de l'érythème, de l'enflure, une sensation de chaleur, une sensation de brûlure, des démangeaisons et [ou] de la douleur cutanée. Ces réactions ont été généralement d'intensité légère à modérée et passagères, et la majorité d'entre elles (62 %) se sont résorbées sans intervention dans les 4 heures qui ont suivi l'administration de FIRAZYR. Les autres effets indésirables signalés chez les patients traités par FIRAZYR (≥ 1 % et < 10 % des patients) ont été les suivants : étourdissements, céphalées, nausées, éruptions cutanées, érythème, prurit, pyrexie et hausse des transaminases (ALAT et ASAT).

La fréquence globale des effets indésirables graves a été faible dans le cadre du programme de développement clinique. Dans les études de phases I et II, seulement deux effets indésirables graves ont été signalés au cours des 14 jours qui suivaient le traitement par FIRAZYR (épisode maniaque, AOH) et ils ont été jugés comme étant non liés ou probablement non liés au

traitement. Dans la période contrôlée des trois études de phase III, seulement un effet indésirable grave (cystite) a été signalé au cours des 14 jours qui suivaient le traitement par FIRAZYR. Cet effet indésirable a été jugé comme étant non lié au traitement. Dans la période des études de phase III durant laquelle le traitement a été administré de façon répétée, l'innocuité a été évaluée pour jusqu'à 15 crises traitées par FIRAZYR, survenues chez des patients. Seize patients ont présenté au total 22 effets indésirables graves qui sont survenus dans les 14 jours ayant suivi l'administration de FIRAZYR. Le seul effet indésirable grave survenu chez plus d'un patient était l'aggravation ou la récurrence de l'AOH. Deux effets indésirables graves ont été considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement par FIRAZYR (arythmie et douleur thoracique d'origine non cardiaque).

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans le cadre de toutes les études cliniques, 1411 crises d'AOH ont été traitées par FIRAZYR à 30 mg administré par voie sous-cutanée.

L'innocuité de FIRAZYR a été évaluée dans le cadre de trois essais contrôlés de phase III menés auprès de 223 patients qui ont reçu une injection sous-cutanée de FIRAZYR à 30 mg (n = 113), d'un placebo (n = 75) ou d'acide tranexamique (n = 38) administrée par un professionnel de la santé. Le médicament à l'étude a été administré 6 heures ou moins après que la crise abdominale ou cutanée eut atteint un degré de gravité au moins modéré. L'âge moyen des sujets au moment de l'admission à l'étude était de 38 ans (valeurs extrêmes : 18 à 83 ans); 64 % étaient des femmes et 95 % étaient de race blanche. Les patients ont été exclus de l'étude s'ils recevaient un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou si leurs antécédents médicaux indiquaient la présence d'une maladie coronarienne (p. ex., angine instable, maladie coronarienne grave ou insuffisance cardiaque congestive [classe 3 ou 4 de la New York Heart Association]) considérée par l'investigateur comme étant une contre-indication à la participation à l'étude. Les femmes enceintes ou qui allaitaient étaient également exclues de l'étude.

Les données d'innocuité décrites ci-dessous représentent des effets indésirables observés dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo de phase III menés auprès de patients qui ont reçu, après répartition aléatoire, soit FIRAZYR à 30 mg par voie sous-cutanée (77 patients), soit un placebo (75 patients). Les effets indésirables signalés le plus souvent (survenus chez plus de 2 % des patients traités par FIRAZYR [2 patients ou plus] et à une fréquence plus élevée par comparaison au placebo) sont présentés au Tableau 1. La gravité des effets indésirables a été évaluée par l'investigateur en fonction des catégories suivantes : effet indésirable léger (pas de restriction dans les activités habituelles), effet indésirable modéré (certaines restrictions dans les activités habituelles) et effet indésirable grave (incapacité de mener les activités habituelles). La

majorité des effets indésirables signalés après le traitement par FIRAZYR ont été jugés légers ou modérés.

Tableau 1 – Effets indésirables observés chez plus de 2 % des patients traités par FIRAZYR (2 patients ou plus) et à une fréquence plus élevée par comparaison au placebo au cours des essais contrôlés par placebo^a

	FIRAZYR (N = 77) (%)	Placebo (N = 75) (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Distension abdominale	2 (3)	0 (0)
Douleur abdominale	2 (3)	0 (0)
Diarrhée	2 (3)	0 (0)
Troubles généraux et réactions au point d'injection		
Réaction au point d'injection ^b	75 (97)	25 (33)
Pyrexie	3 (4)	0 (0)
Infections et infestations		
Nasopharyngite	2 (3)	0 (0)
Sinusite	2 (3)	1 (1)
Infection des voies urinaires	2 (3)	1 (1)
Épreuves de laboratoire		
Augmentation du taux de transaminases ^c	3 (4)	0 (0)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	2 (3)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Congestion nasale	2 (3)	0 (0)
<p>^a Effet indésirable survenu dans les 14 jours suivant l'administration du médicament. Dans l'étude 1, 5 patients ayant fait des crises laryngées (légères à modérées) ont été répartis de manière aléatoire et sont inclus dans ce tableau (3 dans le groupe FIRAZYR et 2 dans le groupe placebo); dans les études 2 et 3, les patients qui avaient fait des crises laryngées n'ont pas fait partie de la répartition aléatoire et ne sont pas inclus dans ce tableau.</p> <p>^b Les réactions au point d'injection comprennent les réactions suivantes : sensation de brûlure au point d'injection, érythème au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection et chaleur au point d'injection</p> <p>^c Alanine aminotransférases (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT)</p>		

Le troisième essai de phase III était contrôlé par agent actif et a été mené auprès de 36 patients qui avaient reçu une seule injection sous-cutanée de FIRAZYR à 30 mg et 38 patients qui avaient reçu l'agent de comparaison, à savoir l'acide tranexamique. Les effets indésirables de FIRAZYR étaient semblables, de par leur nature et leur fréquence, à ceux signalés dans le Tableau 1.

Dans le cadre des trois essais de phase III, les patients étaient admissibles à la phase de prolongation en mode ouvert durant laquelle leurs crises subséquentes étaient traitées par FIRAZYR. Les patients recevaient FIRAZYR à 30 mg et pouvaient recevoir jusqu'à 3 doses de FIRAZYR à 30 mg administrées par voie sous-cutanée à au moins 6 heures d'intervalle pour chaque crise. Dans l'ensemble des phases contrôlées et des phases ouvertes des études, 237 patients ont reçu FIRAZYR pour traiter au moins une crise aiguë d'AOH, et 68 patients ont été traités pour au moins 5 crises. Un nombre limité de patients ont présenté jusqu'à 15 crises qui ont été traitées par FIRAZYR. Des effets indésirables semblables, de par leur nature et leur fréquence, à ceux qui sont survenus lors de la phase contrôlée des études ont été observés. Les autres effets indésirables signalés (fréquence < 5 %) ont été l'aggravation ou la récurrence de l'AOH, les céphalées, les éruptions cutanées et les nausées.

Aucune réaction anaphylactique n'a été signalée avec FIRAZYR. Un patient a présenté des réactions indésirables sans gravité, à savoir un prurit généralisé modéré et une sensation de brûlure cutanée généralisée, environ 5 heures après l'injection de FIRAZYR lors de sa huitième crise traitée. Un antihistaminique a été administré, et les symptômes se sont résorbés plus tard le même jour. Il n'y a pas eu d'éruption cutanée, de symptômes ou de difficultés respiratoires ni d'anomalies des signes vitaux. À sa neuvième crise traitée par FIRAZYR, le patient n'a pas présenté de symptômes similaires ni d'autres symptômes liés à une hypersensibilité. À sa dixième crise traitée, le patient a présenté un prurit généralisé léger après l'administration de FIRAZYR, lequel s'est résorbé le même jour.

Dans le cadre d'une étude en mode ouvert, l'innocuité de FIRAZYR chez les patients qui se sont administré FIRAZYR eux-mêmes était semblable à celle qui a été notée chez les patients qui se sont fait administrer le traitement par un professionnel de la santé.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Les paramètres biologiques et hématologiques ont été mesurés au début de l'étude, puis le jour 2 et le jour 14 après le traitement durant la partie contrôlée des études de phase III ainsi que le jour 14 après le traitement durant les phases de prolongation en mode ouvert de ces études.

Épreuves de la fonction hépatique

Les taux de transaminases (ALAT, ASAT) étaient accrus chez 4 % des patients traités par FIRAZYR. Voir le Tableau 1.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été notés après la commercialisation de l'icatibant. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Troubles cardiaques : Infarctus du myocarde aigu, douleur thoracique

Épreuves de laboratoire : Un cas d'augmentation grave des taux d'ASAT et d'ALAT a été signalé chez un patient qui avait une défaillance de plusieurs organes en raison d'une sepsie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On n'a pas mené d'études systématiques sur les interactions médicamenteuses avec l'acétate d'icatibant. On ne s'attend pas qu'il se produise des interactions pharmacocinétiques associées au cytochrome P450 (voir **Mode d'action et pharmacologie clinique, Biotransformation**). Le traitement par FIRAZYR peut interférer avec le mode d'action des produits contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicamenteuses connues ou possibles

FIRAZYR	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Produits contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	T	<p>On ne s'attend pas que l'administration concomitante de FIRAZYR et d'un IECA entraîne des changements dans les concentrations sanguines ou tissulaires de l'un ou l'autre de ces produits médicaux.</p> <p>L'un des modes d'action théoriques des IECA dans le traitement des affections cardiaques est l'augmentation de la concentration générale de bradykinine. Par conséquent, le traitement par FIRAZYR peut interférer avec le mode d'action des produits contenant des IECA en bloquant le récepteur de la bradykinine 2. On a signalé que FIRAZYR diminue les effets de réduction de la tension artérielle des IECA chez les sujets normotendus ou hypertendus.</p>	La prudence est de mise si FIRAZYR est administré en concomitance avec des produits contenant un IECA.

Légende : T = théorique

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Aucun effet sur les épreuves de laboratoire n'a été établi.

Effets du médicament sur les habitudes de vie

FIRAZYR peut avoir un effet sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. De la fatigue, de la léthargie, de l'épuisement, de la somnolence et des étourdissements ont été signalés après l'utilisation de FIRAZYR. Ces symptômes peuvent également se produire à la suite d'une crise d'AOH. Il faut donc conseiller aux patients d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines s'ils se sentent fatigués ou étourdis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de FIRAZYR est de 30 mg administrés par injection sous-cutanée lente dans la région abdominale. Des doses additionnelles peuvent être administrées à intervalles de 6 heures si la réponse est inadéquate ou si les symptômes réapparaissent. Il ne faut pas administrer plus de 3 doses par période de 24 heures. L'innocuité de plus de 8 injections en 1 mois n'a pas été évaluée dans le cadre des essais cliniques.

Dose oubliée

Sans objet

Administration

FIRAZYR est offert sous la forme d'une seringue préremplie à dose unique contenant 3 mL de solution équivalant à une dose de 30 mg d'acétate d'icatibant. La seringue et l'aiguille ne doivent être utilisées qu'une fois et doivent être jetées dans un contenant pour objets pointus après utilisation.

Il ne faut pas administrer FIRAZYR si le patient n'a que des symptômes précurseurs d'une crise (p. ex., paresthésies ou érythème).

Avant d'être administré, FIRAZYR doit faire l'objet d'une inspection visuelle visant à déceler la présence de particules et une altération de la couleur. La solution médicamenteuse doit être transparente et incolore. N'administrez pas le produit s'il contient des particules ou si sa couleur est altérée.

Fixez l'aiguille de calibre 25 au cylindre de la seringue et vissez-la fermement. N'utilisez pas une aiguille différente de celle qui est fournie. Désinfectez le point d'injection et injectez FIRAZYR par voie sous-cutanée dans la région abdominale pendant 30 secondes.

Les patients (ou leurs aidants) peuvent s'auto-administrer FIRAZYR lorsqu'ils remarquent des symptômes d'une crise d'AOH. Ils doivent recevoir l'enseignement nécessaire sur les techniques d'injection sous-cutanée auprès d'un professionnel de la santé avant de commencer à administrer FIRAZYR. La première administration de FIRAZYR doit s'effectuer sous la supervision d'un professionnel de la santé. L'auto-administration pourra ensuite débiter.

De l'enseignement sur l'auto-administration du médicament est également offert aux patients directement par le programme de soutien des patients atteints d'AOH de Shire.

Les patients qui présentent des symptômes laryngés ou un œdème causant des difficultés respiratoires doivent obtenir de l'assistance médicale immédiatement après l'administration de FIRAZYR et doivent être pris en charge dans un établissement de santé approprié après l'injection jusqu'à ce que le médecin considère qu'ils peuvent retourner à la maison sans danger.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de FIRAZYR chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

Patients âgés

Il est probable que l'exposition générale à FIRAZYR soit plus grande chez les patients de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. On ne s'attend toutefois pas à ce que l'ampleur de la différence soit importante cliniquement sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité; c'est pourquoi il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

SURDOSAGE

Dans le cadre d'une étude clinique qui portait sur la dose de 90 mg (30 mg à chacun des 3 points d'injection sous-cutanée), le profil d'effets indésirables était semblable à celui obtenu avec 30 mg administrés à un seul point d'injection sous-cutanée.

Dans le cadre d'une autre étude clinique, une dose de 3,2 mg/kg administrée par voie intraveineuse (approximativement 8 fois la dose thérapeutique) a causé un érythème, des démangeaisons et une hypotension transitoires chez des sujets en bonne santé. Aucune intervention thérapeutique n'a été nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'angio-œdème héréditaire (AOH) de types I et II est une maladie autosomique dominante. Il est causé par l'absence ou le dysfonctionnement de l'inhibiteur de la C1 estérase, un régulateur important de la cascade protéolytique mettant en jeu le facteur XII et la kallikréine qui entraîne la production de bradykinine. La bradykinine est un vasodilatateur qui est un médiateur clé des symptômes caractéristiques de l'AOH que sont l'œdème, l'inflammation et la douleur localisés. Une crise d'AOH dure habituellement de 2 à 5 jours.

L'icatibant est un antagoniste compétitif et sélectif du récepteur de la bradykinine 2 (B2) ayant une affinité pour ce récepteur semblable à celle de la bradykinine d'origine naturelle et il soulage ainsi les symptômes cliniques des crises aiguës épisodiques d'AOH (voir **Pharmacologie détaillée**).

Pharmacodynamie

Après provocation par la bradykinine, il n'y a pas eu d'hypotension, de vasodilatation ni de tachycardie réflexe induites par la bradykinine chez les jeunes sujets en bonne santé qui ont reçu des doses de 0,8 mg/kg sur 4 heures, de 1,5 mg/kg/jour ou de 0,15 mg/kg/jour pendant 3 jours. Il a été démontré que l'icatibant était un antagoniste compétitif lorsque la dose était multipliée par 4. Les doses de 0,4 et de 0,8 mg/kg ont inhibé la réponse à la provocation par la bradykinine pendant 6 à 12 heures après le début de la perfusion.

Électrophysiologie cardiaque

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo et agent actif, avec répartition aléatoire, permutation des groupes et évaluation par ECG, menée auprès de sujets en bonne santé (N = 70), des doses uniques de 30 mg (dose thérapeutique) et de 90 mg (3 x la dose thérapeutique) d'icatibant administrées par voie sous-cutanée n'ont pas été associées à des effets sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'icatibant chez les sujets en santé après l'administration sous-cutanée de ce médicament

	C_{\max}	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Clairance	Volume de distribution
Moyenne pour une seule dose (30 mg/kg)	974 ± 280 ng/mL	1,4 ± 0,3 heure	2165 ± 568 ng·h/mL	245 ± 58 mL/min	29,0 ± 8,7 L

Absorption

Après l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 30 mg de FIRAZYR à des sujets en bonne santé (N = 96), une concentration plasmatique maximale (C_{\max}) moyenne (\pm écart-type) de 974 ± 280 ng/mL a été observée après environ 0,75 heure. L'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique-temps ($ASC_{0-\infty}$) après l'administration d'une seule dose de 30 mg était de 2165 ± 568 ng·h/mL, sans signe d'accumulation d'icatibant après l'administration de 3 doses de 30 mg à 6 heures d'intervalle.

Distribution

Après l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 30 mg, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) était de 29,0 ± 8,7 L.

Biotransformation

L'icatibant est largement biotransformé en métabolites inactifs par des enzymes protéolytiques. L'icatibant n'est pas dégradé par des voies métaboliques oxydatives, n'est pas un inhibiteur des principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) et n'est pas un inducteur des CYP 1A2 et 3A4.

Excrétion

Après l'administration sous-cutanée d'une dose de 30 mg, la clairance plasmatique était de 245 ± 58 mL/min, et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne était de 1,4 ± 0,4 heure.

Les métabolites inactifs sont surtout excrétés dans l'urine, et moins de 10 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

Populations particulières et états pathologiques

Poids corporel

La clairance plasmatique était plus élevée chez les patients dont le poids corporel était élevé.

Gériatrie

Il a été démontré que l'exposition générale à l'icatibant est accrue chez les patients âgés (> 65 ans).

Insuffisance hépatique et rénale

Des études de pharmacocinétique clinique ont révélé qu'il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale ou hépatique. Chez 10 patients atteints d'un syndrome hépatorénal (taux de filtration glomérulaire de 30-60 mL/min), la clairance de l'icatibant n'était pas dépendante de la fonction rénale. La clairance de l'icatibant chez les sujets ayant des atteintes hépatiques de degrés divers (scores de Child-Pugh de ≥ 7 à ≤ 15) était semblable à celle notée chez les sujets en bonne santé.

Pédiatrie

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques chez l'enfant.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer entre 2 et 25°C; ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution doit être transparente et incolore et elle ne doit pas contenir de particules visibles. N'utiliser les seringues préremplies qu'une seule fois. Jeter toute portion inutilisée du produit ou tout déchet conformément aux exigences locales.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FIRAZYR est offert sous la forme d'une solution stérile pour injection sous-cutanée dans une seringue préremplie à usage unique. La solution est transparente et incolore.

Chaque seringue préremplie de 3 mL contient de l'acétate d'icatibant équivalent à 30 mg d'icatibant. Un mL de solution contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide acétique glacial, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Les 3 mL de solution sont fournis dans une seringue préremplie de 3 mL (verre transparent de type I) munie d'un bouchon de piston gris (bromobutyl recouvert d'un polymère de fluorocarbène), d'un embout Luer-Lock avec capuchon dévissable et un anneau de retenue blanc en polypropylène. Une aiguille hypodermique (25 G; 16 mm) est fournie dans l'emballage.

L'emballage contient une seringue préremplie et une aiguille.

Une trousse d'auto-administration pour le patient, contenant un sac de transport, des dispositifs de protection d'aiguille et des tampons d'alcool, peut être obtenue par l'entremise du programme de soutien des patients atteints d'AOH de Shire.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

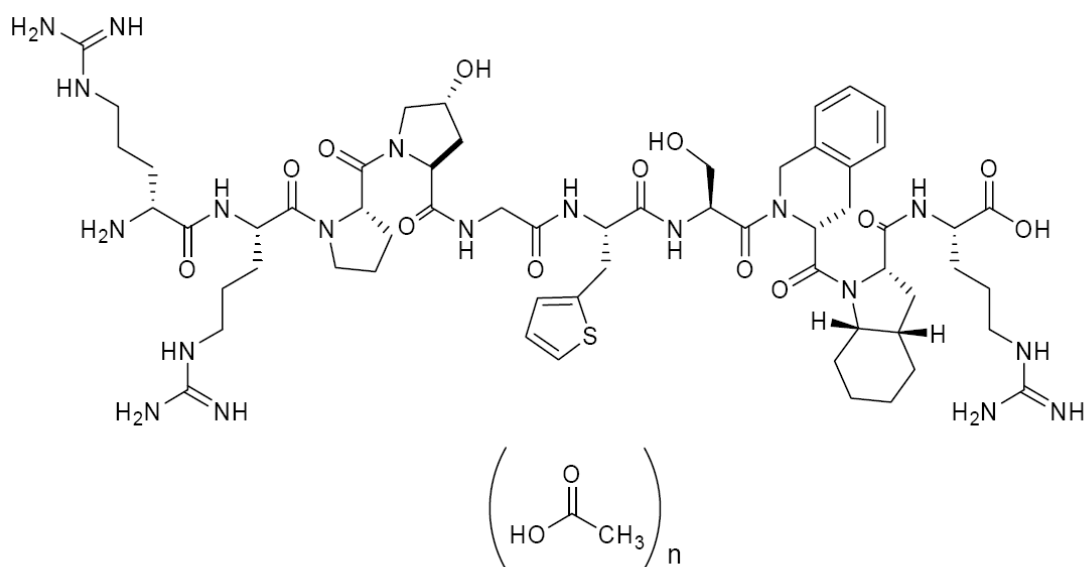
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : acétate d'icatibant

Dénomination chimique : D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-L[(4*R*)-4-hydroxyprolyl]-glycyl-L[3-(2-thiényl)alanyl]-L-séryl-D-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ylcarbonyl)-L[(3*aS*,7*aS*)-octahydroindol-2-ylcarbonyl]-L-arginine, acétate (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅₉H₈₉N₁₉O₁₃S (nette), 1304,55 g/mol (moyenne, nette)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : FIRAZYR (icatibant) est un décapeptide synthétique contenant 5 acides aminés non protéinogéniques.

Solubilité : L'acétate d'icatibant est soluble dans l'eau, dans les solutions salines isotoniques, le tampon phosphate (pH de 7,4), le tampon acétate (pH de 3,5), le tampon tris, l'éthanol et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Caractéristiques démographiques et plan de l'essai

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux études cliniques portant sur l'AOH

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
Étude 1 (FAST 3, HGT-FIR-054)	Étude contrôlée par placebo avec répartition aléatoire et groupes parallèles : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves ou des crises laryngées légères à modérément graves	FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. x 1 dose ou placebo (3 mL) s.-c. x 1 dose	93	36,8 ans (18-83)	34 H; 59 F
	Mode ouvert : patients ayant eu une crise laryngée grave	FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. x 1 dose	5	41,6 ans (29-59)	3 H; 2 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses de FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	82	37,2 ans (18-83)	27 H 55 F
	Toute l'étude		98	37,0 ans (18-83)	37 H; 61 F

Étude 2 (FAST 1, JE049 n° 2103)	Étude à double insu, contrôlée par placebo avec répartition aléatoire : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves	FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. x 1 dose ou placebo 3 mL s.-c. x 1 dose	56	34,9 ans (18-58)	19 H; 37 F
	Mode ouvert : Patients ayant eu une crise laryngée, peu importe la gravité	FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. x 1 dose	8	47,1 ans (25-61)	3 H; 5 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses de FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	72	35,5 ans (18-65)	23 H; 49 F
	Toute l'étude		84	36,6 ans (18-65)	27 H; 57 F
Étude 3 (FAST 2, JE049 n° 2102)	Étude à double insu, contrôlée par agent actif, avec répartition aléatoire : Patients ayant eu des crises cutanées ou abdominales modérées à graves	FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. x 1 dose ou acide tranexamique par voie orale 3 f.p.j. pendant 2 jours plus un placebo correspondant à l'autre traitement	74	41,1 ans (19-68)	27 H; 47 F
	Mode ouvert : Patients ayant eu une crise laryngée, peu importe la gravité	FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. x 1 dose	3	35,0 ans (27-48)	2 H; 1 F
	Phase de prolongation en mode ouvert : Patients ayant eu des crises subséquentes	Jusqu'à 3 doses de FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. administrées à intervalles d'au moins 6 heures	54	42,3 ans (22-70)	19 H; 35 F
	Toute l'étude		85	40,9 ans (19-70)	30 H; 55 F

Étude 4 (JE049-3101)	Étude non contrôlée, en mode ouvert	FIRAZYR à 30 mg/3 mL s.-c. x 1 dose	104	41,6 ans (18-76)	36 H; 68 F
	Administration par un professionnel de la santé : Toute crise suffisamment grave pour nécessiter un traitement		23	44,0 ans (19-76)	8 H; 15 F
	Auto-administration : Toute crise suffisamment grave pour nécessiter un traitement		98	40,8 ans (18-76)	33 H; 65 F

s.-c. : sous-cutané

L'efficacité et l'innocuité de FIRAZYR pour le traitement des crises aiguës d'AOH chez l'adulte ont été établies dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés de phase III (études 1, 2 et 3). Pour être admissibles à ces études, les patients devaient présenter une crise cutanée, abdominale et/ou laryngée; les crises cutanées et abdominales devaient être d'intensité au moins modérée, et les crises laryngées devaient être d'intensité au moins légère, selon l'évaluation de l'investigateur. Le médicament à l'étude pouvait être administré dans les 6 heures qui suivaient le moment où la crise était devenue au moins légère (crise laryngée) ou modérée (crise non laryngée) et pas plus de 12 heures après le début de la crise.

Dans le cadre des essais cliniques de phase III, les paramètres utilisés ont été spécifiquement définis pour évaluer la réponse au traitement chez les patients aux prises avec des crises d'AOH aigu. L'effet du traitement sur les symptômes propres à l'AOH a été évalué par les patients au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA) à des moments prédéfinis avant et après l'administration du traitement. Les symptômes évalués par les patients au moyen de l'EVA étaient l'œdème cutané, la douleur cutanée et la douleur abdominale. Les patients qui avaient eu des crises laryngées ont également évalué la difficulté à avaler et les changements de la voix.

L'étude 1, qui était contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, a été menée à double insu auprès de 98 patients adultes atteints d'AOH de type I ou II ayant un âge moyen de 37,0 ans (88,8 % étaient de race blanche, 86,7 % étaient atteints d'AOH de type I et 3,1 % avaient > 65 ans) qui avaient présenté des crises d'AOH cutané ou abdominal modérées à très graves ou des crises d'AOH laryngé légères à modérément graves. Après répartition aléatoire, ces patients ont reçu une seule dose de FIRAZYR à 30 mg ou d'un placebo par injection sous-cutanée. Les patients qui présentaient des crises d'AOH laryngé graves n'ont pas fait l'objet de la répartition aléatoire et ont reçu FIRAZYR à 30 mg par voie sous-cutanée en mode ouvert. Dans la phase de prolongation en mode ouvert, les patients étaient admissibles au traitement de leurs crises

subséquentes par FIRAZYR à 30 mg administré par voie sous-cutanée et pouvaient recevoir jusqu'à 3 doses administrées à au moins 6 heures d'intervalle pour chaque crise.

Le paramètre principal de l'étude 1 était le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes, évalué au moyen d'une échelle visuelle analogique regroupant 3 symptômes (EVA-3) permettant d'évaluer l'œdème cutané, la douleur cutanée et la douleur abdominale. L'analyse principale de l'efficacité a porté sur la population en intention de traiter ayant subi des crises non laryngées. Par « obtention d'un soulagement des symptômes », on entendait une réduction de 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport au score obtenu avant le traitement. Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes a été déterminé de manière rétrospective à partir de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport au score obtenu avant le traitement.

Les études 2 et 3 étaient des études à double insu, contrôlées, avec répartition aléatoire et avaient des méthodologies identiques à l'exception de l'agent de comparaison. Dans le cadre de l'étude 2, les crises d'AOH étaient traitées par une seule dose de FIRAZYR à 30 mg ou d'un placebo, administrée au moyen d'une injection sous-cutanée. L'étude 3 était une étude à double insu avec double placebo durant laquelle l'acide tranexamique a été utilisé comme agent de comparaison actif. Les comprimés d'acide tranexamique ont été encapsulés, et le placebo oral consistait en des capsules de taille, de forme et de couleur identiques. Le traitement initial de la crise durant la phase à double insu consistait en une injection sous-cutanée de FIRAZYR administrée en concomitance avec 2 capsules de placebo (par voie orale) ou en une injection de placebo administrée en concomitance avec deux capsules d'acide tranexamique (par voie orale). Le traitement médicamenteux subséquent consistait en acide tranexamique ou en un placebo correspondant administré par voie orale (trois fois par jour) pendant deux jours.

Dans le cadre des études 2 et 3, les patients qui ont eu des crises d'AOH cutanées ou abdominales modérées à très graves étaient admissibles à la répartition aléatoire en vue de recevoir le médicament à l'étude; les patients qui avaient des symptômes laryngés n'ont pas été inclus dans la répartition aléatoire et ont reçu, en mode ouvert, FIRAZYR à 30 mg par voie sous-cutanée. Comme dans l'étude 1, les deux études comportaient une phase de prolongation en mode ouvert durant laquelle les patients pouvaient recevoir FIRAZYR pour traiter les crises subséquentes (jusqu'à 3 doses de 30 mg par voie sous-cutanée à 6 heures d'intervalle).

Le paramètre d'efficacité principal des études 2 et 3 était le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du symptôme principal, correspondant à une réduction prédéfinie du score à l'EVA obtenu avant le traitement pour le principal symptôme observé. Le principal symptôme était déterminé en fonction du type de crise. Dans le cas des crises abdominales, le principal symptôme était le score à l'EVA pour la douleur abdominale. Dans les cas des crises cutanées, le principal symptôme était celui pour lequel le score à l'EVA était le plus élevé entre l'œdème cutané et la douleur cutanée. Si ces deux symptômes étaient de gravité égale, le score à l'EVA pour la douleur cutanée était utilisé. Ce paramètre était défini comme étant le principal paramètre secondaire de l'efficacité dans le cadre de l'étude 1. Dans les deux études, les analyses

principales de l'efficacité ont porté sur la population en intention de traiter ayant fait des crises non laryngées.

L'étude 2 a été menée auprès de 84 adultes atteints d'AOH de type I ou II dont l'âge moyen était de 36,6 ans (95,2 % étaient de race blanche, 84,5 % étaient atteints d'AOH de type I, et 0 % avaient > 65 ans). L'étude 3 a été menée auprès de 85 adultes atteints d'AOH de type I ou II dont l'âge moyen était de 40,9 ans (100 % étaient de race blanche, 91,8 % étaient atteints d'AOH de type I, et 4,7 % avaient > de 65 ans).

Résultats de l'étude

Études à double insu, contrôlées

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés à la Figure 1 et au Tableau 5 ci-dessous.

Figure 1 – Temps écoulé avant l'obtention d'une réduction de 50 % du score à l'EVA regroupant 3 symptômes par rapport aux scores initiaux dans le cadre de l'étude 1 (population en ITT ayant eu des crises non laryngées)

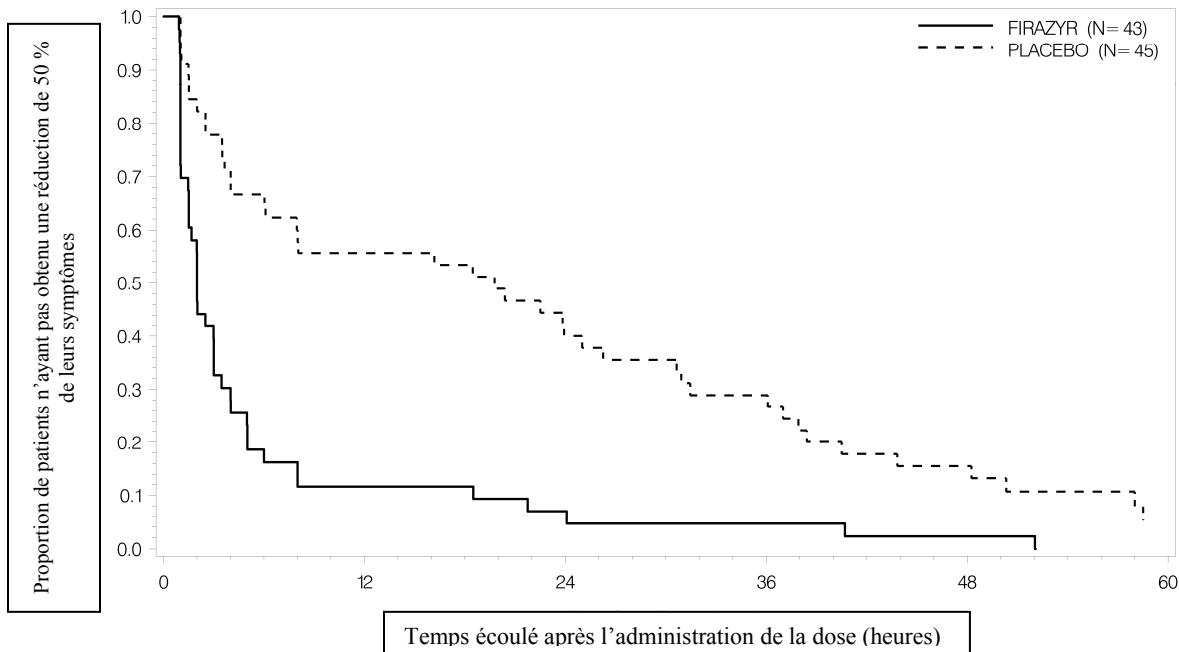


Tableau 5 – Résultats des études 1, 2 et 3 auprès de la population en intention de traiter ayant eu des crises non laryngées

Étude 1	Statistique	FIRAZYR (n = 43)	Placebo (n = 45)
Paramètre principal			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) ^a	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> < 0,001	19,8
Autres paramètres			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane Valeur de <i>p</i>	1,5 <i>p</i> < 0,001	18,5
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement de chacun des symptômes de l'EVA (heures) ^c :			
Œdème cutané	Médiane Valeur de <i>p</i>	3,0 <i>p</i> < 0,001	22,3
Douleur cutanée	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> = 0,013	8,0
Douleur abdominale	Médiane Valeur de <i>p</i>	1,8 <i>p</i> = 0,007	3,5
Variation du score à l'EVA regroupant 3 symptômes 2 heures après le traitement	Moyenne Valeur de <i>p</i>	-19,74 <i>p</i> < 0,001	-7,49
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane Valeur de <i>p</i>	8,0 <i>p</i> = 0,012	36,0
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes	Nombre (%) Valeur de <i>p</i>	0/43 (0) <i>p</i> < 0,001	16/45 (35,6 %)
Étude 2	Statistique	FIRAZYR (n = 27)	Placebo (n = 29)
Paramètre principal			
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,5 <i>p</i> = 0,142	4,6

Autres paramètres

Temps écoulé avant le soulagement des symptômes (heures) ^{a,e}	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,3 <i>p</i> = 0,014	7,9
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane Valeur de <i>p</i>	8,5 <i>p</i> = 0,079	19,4
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes ^{e,f}	Nombre (%) Valeur de <i>p</i>	1/26 (3,8) <i>p</i> = 0,005	10/27 (37,0)
Étude 3	Statistique	FIRAZYR (n = 35)	Acide tranexamique (n = 38)

Paramètre principal

Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> < 0,001	12,0
---	-------------------------------	-------------------------	------

Autres paramètres

Temps écoulé avant le soulagement des symptômes (heures) ^{a,e}	Médiane Valeur de <i>p</i>	2,0 <i>p</i> < 0,001	12,0
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane Valeur de <i>p</i>	10,0 <i>p</i> < 0,001	51,0
Patients ayant utilisé un médicament de secours avant l'obtention d'un soulagement des symptômes ^{e,f}	Nombre (%) Valeur de <i>p</i>	0/33 (0) <i>p</i> = 0,002	9/34 (26,5)

^a L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant les 3 symptômes (œdème cutané, douleur cutanée et douleur abdominale) par rapport au score initial.

^b Le soulagement du principal symptôme était défini comme la réduction du score obtenu à l'EVA pour un seul des symptômes principaux évalués, par rapport au score obtenu avant le traitement. L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction au-dessous de 6/7 de la valeur obtenue avant le traitement moins 16 mm lorsque le score à l'EVA obtenu avant le traitement était ≥ 30 mm. Lorsque le score à l'EVA était de < 30 mm avant le traitement, le soulagement des symptômes était défini comme une réduction de 68 % du score par rapport au score obtenu avant le traitement.

^c Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) pour chacun des scores à l'EVA pris individuellement était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA pour chaque symptôme pris individuellement par rapport au score initial.

^d Le temps écoulé avant le soulagement presque complet des symptômes (heures) était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes pour lesquelles tous les scores à l'EVA étaient de moins de 10 mm.

^e Analyse a postériori

^f L'analyse a porté seulement sur les sujets chez qui un soulagement des symptômes a été obtenu; étude 2 : FIRAZYR n = 26, placebo n = 27; étude 3 : FIRAZYR n = 33, acide tranexamique n = 34.

La réponse était également stable d'une crise à une autre dans les essais contrôlés de phase III. Au total, 237 patients ont été traités par 1383 doses de 30 mg de FIRAZYR pour 1278 crises d'AOH aigu dans le cadre de ces essais cliniques de phase III. Par ailleurs, 91,5 % des crises d'AOH qui pouvaient être traitées par 3 injections (1149) ont été traitées par une seule dose de FIRAZYR. Pour les 15 premières crises traitées par FIRAZYR (1114 doses pour 1030 crises), le temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes était semblable d'une crise à une autre (de 2,0 à 2,5 heures).

Les patients ayant fait une crise laryngée ont été traités durant les phases en mode ouvert des études; par conséquent, on ne dispose pas de données comparatives sur l'efficacité de FIRAZYR par rapport au groupe témoin pour la plupart des patients ayant fait des crises laryngées. Lors de l'étude 1, les symptômes laryngés de 27 patients ont été évalués au moyen du score à l'échelle visuelle analogique regroupant 5 symptômes (EVA-5). Les analyses a posteriori de ces données sur l'efficacité sont présentées dans le Tableau 6 ci-dessous. Le temps médian écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (2,0 heures) était semblable à celui qui avait été observé pour les crises non laryngées dans le cadre des études 1, 2 et 3 (2,0 à 2,3 heures). Ce résultat s'est reflété dans les temps médians écoulés avant l'obtention d'un soulagement, qui étaient similaires pour chaque symptôme des crises laryngées pris individuellement, à savoir la difficulté à avaler (1,8 heure) et les changements de la voix (1,7 heure). Aucune étude systématique n'a été menée pour déterminer si le traitement par FIRAZYR pouvait réduire le risque de suffocation et de mortalité chez les patients atteints d'AOH ayant eu des crises laryngées.

Tableau 6 – Résultats de l'étude 1 dans la population ayant reçu des traitements pour des crises laryngées (analyse a posteriori)

Paramètres	Statistique	FIRAZYR (n = 27)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) ^a	Médiane (IC à 95 %)	2,0 (1,5-3,5)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement du principal symptôme (heures) ^b	Médiane (IC à 95 %)	2,0 (1,5-2,5)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement de chacun des symptômes de l'EVA (heures) ^c :		
Difficulté à avaler	Médiane (IC à 95 %)	1,8 (1,3-2,5)
Changement de la voix	Médiane (IC à 95 %)	1,7 (1,5-2,5)
Œdème cutané	Médiane (IC à 95 %)	1,8 (1,3-5,0)
Douleur cutanée	Médiane (IC à 95 %)	1,8 (1,3-3,5)
Douleur abdominale	Médiane (IC à 95 %)	2,2 (1,0-48,4)
Temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement presque complet (heures) ^d	Médiane (IC à 95 %)	6,4 (3,1-24,3)

^a L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA regroupant 5 symptômes (difficulté à avaler, changement de la voix, œdème cutané, douleur cutanée et douleur abdominale) par rapport au score initial.

^b Le soulagement du principal symptôme était défini comme la réduction du score obtenu à l'EVA pour un seul des symptômes principaux évalués, par rapport au score obtenu avant le traitement. L'obtention d'un soulagement des symptômes était définie comme la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction au-dessous de 6/7 de la valeur obtenue avant le traitement moins 16 mm lorsque le score à l'EVA obtenu avant le traitement était ≥ 30 mm. Lorsque le score à l'EVA était de < 30 mm avant le traitement, le soulagement des symptômes était défini comme une réduction de 68 % du score par rapport au score obtenu avant le traitement.

Dans les cas des crises laryngées, le principal symptôme était celui d'entre la difficulté à avaler et le changement de la voix pour lequel le score à l'EVA était le plus élevé avant le traitement. Si ces deux symptômes étaient de gravité égale avant le traitement, le score à l'EVA pour la difficulté à avaler était utilisé.

^c Le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement des symptômes (heures) pour chacun des scores à l'EVA pris individuellement était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes caractérisées par une réduction d'au moins 50 % du score à l'EVA pour chaque symptôme pris individuellement par rapport au score initial.

^d Le temps écoulé avant le soulagement presque complet des symptômes (heures) était défini comme le moment de la première de trois mesures consécutives non manquantes pour lesquelles tous les scores à l'EVA étaient de moins de 10 mm.

Étude en mode ouvert, non contrôlée

L'auto-administration de FIRAZYR par les patients qui ont subi des crises aiguës d'AOH a été évaluée dans le cadre de l'étude 4, une étude non contrôlée menée en mode ouvert. Les patients qui se sont auto-administré FIRAZYR durant une crise aiguë d'AOH ont obtenu des résultats semblables à ceux qui ont été observés après l'administration du médicament par un professionnel de la santé dans le cadre des études contrôlées de phase III.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'icatibant est un antagoniste puissant des récepteurs de la bradykinine (B2) ayant une affinité semblable à celle de la bradykinine elle-même. La liaison de l'icatibant à son récepteur a été démontrée dans divers tissus et diverses cellules in vitro, y compris dans les cellules épithéliales de l'iléon et de la trachée de cobayes ainsi que dans des cellules synoviales humaines et des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) recombinantes humaines.

Des épreuves in vitro de liaison au récepteur de la bradykinine de type 1 (B1) effectuées au moyen de cellules CHO recombinantes humaines ont montré que la concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) de l'icatibant était de 6 µM et que la constante d'inhibition (K_i) était de 1,2 µM. Lorsque l'icatibant se lie au récepteur B2, sa CI₅₀ est de 4,3 nM et la K_i est de 2,0 nM. La sélectivité pour le récepteur B2 a également été démontrée in vitro par l'incapacité de l'icatibant d'inhiber les contractions de l'aorte de lapin, qui contient des récepteurs B1, induites par la des-Arg10-kallidine, un agoniste du récepteur B1.

Le récepteur B2 joue un rôle dans les effets cardioprotecteurs de la bradykinine, et l'antagonisme de ce récepteur pourrait avoir des effets cardiovasculaires négatifs durant la reperfusion après une ischémie aiguë. L'icatibant a entraîné une diminution du débit coronarien dans le cœur isolé du cobaye ainsi qu'une augmentation de la durée des arythmies survenues après la reperfusion postischémique dans le cœur isolé de rat. La perfusion intracoronaire d'icatibant dans un modèle de chien anesthésié après un infarctus du myocarde a entraîné une augmentation de la mortalité 2 fois supérieure à celle notée lors de la perfusion d'une solution saline. L'icatibant ne modifie par la conduction cardiaque in vitro dans un modèle d'ovocyte de *Xenopus* et il n'a pas non plus d'effets notables sur le courant externe médié par hERG dans des cellules CHO à des concentrations pouvant atteindre 300 µM. L'icatibant n'a pas provoqué de changements dans la conduction cardiaque in vitro ou in vivo chez des chiens normaux ou dans divers modèles canins (stimulation ventriculaire, épuisement physique et ligature de l'artère coronaire) dans lesquels aucun changement hémodynamique associé n'a été observé.

Selon des données obtenues chez l'animal, il existe une possibilité théorique que l'antagonisme du récepteur B2 puisse entraîner une ischémie myocardique. Des cas d'ischémie myocardique ont été signalés rarement après la commercialisation de FIRAZYR, mais rien ne prouve hors de tout doute que ces manifestations soient liées au produit. Dans l'ensemble, il existe peu de données portant sur l'ischémie aiguë chez l'humain. Les prescripteurs doivent prendre en considération les bienfaits et les risques du traitement.

Des études portant sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion de l'icatibant ont été menées chez des souris, des rats et des chiens. Deux métabolites inactifs, M1 et M2, ont été isolés et identifiés et se sont révélés similaires d'une espèce à l'autre. L'excrétion de la radioactivité s'est faite principalement par voie rénale, peu importe l'espèce et la voie d'administration. Selon les données pharmacocinétiques recueillies durant ces études, y compris la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC), la biodisponibilité absolue de l'icatibant après son administration sous-cutanée est élevée (environ 100 %). Les études portant sur l'administration sous-cutanée ont indiqué une réduction biphasique de la radioactivité dans le sang, la première phase étant caractérisée par une réduction rapide (1 à 2 heures après l'administration de la dose) et la deuxième phase étant caractérisée par une réduction lente (d'une durée de plusieurs jours).

La stabilité métabolique in vitro de l'icatibant et de ses métabolites M1 et M2 a été évaluée en présence de microsomes hépatiques humains et, pour l'icatibant seulement, en présence de microsomes hépatiques canins et de fractions S9 humaines et canines. Les études in vitro qui visaient à évaluer les effets de l'icatibant et de ses métabolites sur les isoenzymes du cytochrome P450 humain n'ont pas montré d'induction ni d'inhibition. Les données issues de ces études ont révélé que la biotransformation de l'icatibant et des métabolites M1 et M2 est indépendante du cytochrome P450.

L'icatibant est excrété dans le lait chez les rates en lactation à des concentrations semblables à celles qui sont observées dans le sang maternel.

Des symptômes concordant avec la libération d'histamine ont été observés chez des chiens après l'administration i.v. d'icatibant : on a noté un œdème des oreilles et du museau. Ces données non cliniques contribuent à expliquer les mécanismes qui provoquent les effets indésirables cutanés qui sont observés au point d'injection chez les humains.

La liaison à divers récepteurs, au moyen d'agonistes standards, a été évaluée pour l'icatibant et ses 2 principaux métabolites (M1 et M2). Une inhibition par l'icatibant a été détectée pour les récepteurs humanisés suivants : B2 (pourcentage de liaison spécifique vs molécule de contrôle : 98 %), M₃ (52 %), M₄ (16 %), NK₂ (96 %), opiacés (19 %), EP₁ (13 %), VIP₁ (56 %), VIP₂ (41 %) et V_{1a} (66 %). La CI₅₀ de l'icatibant pour la liaison aux récepteurs NK₂ était de 420 nM, une valeur environ 100 fois plus élevée que la CI₅₀ de l'icatibant pour la liaison avec le récepteur B2. Une inhibition partielle de la liaison spécifique à la molécule de contrôle a été observée avec le métabolite M2 au récepteur B2 seulement (62 %), à des concentrations de 10 µM, soit environ 10 fois la C_{max} notée chez l'humain après l'administration sous-cutanée d'icatibant, et aucune inhibition n'a été observée avec le métabolite M1.

TOXICOLOGIE

Études de longue durée sur l'administration de doses multiples (doses répétées)

Des études portant sur l'administration de doses répétées ont été menées auprès de rats et de chiens pour des durées de 6 et 9 mois respectivement. Tant chez les rats que chez les chiens, il y a eu une réduction liée à la dose des concentrations en hormones sexuelles circulantes.

Chez le rat mature, le poids des ovaires était accru chez les femelles, et le poids de la prostate était diminué chez les mâles. À l'exception du poids de la rate (accru), les changements dans le poids des organes étaient complètement ou partiellement réversibles après la période de récupération sans médicament. Les changements histopathologiques observés dans les organes reproducteurs chez les mâles comprenaient une hypospermie bilatérale minime à grave et une dégénérescence minime ou légère des spermatozoïdes/spermatides intratubulaires dans les épидидymes, une réduction minime ou modérée de la sécrétion dans la prostate et les vésicules séminales et une dégénérescence épithéliale germinale bilatérale minime à marquée dans les testicules. Chez les femelles, les changements comprenaient la masculinisation des glandes mammaires, l'augmentation du nombre de corps jaunes et la diminution des follicules en développement dans les ovaires, une atrophie et une mucification utérines minimales à marquées et/ou une atrophie de la muqueuse vaginale. Les observations microscopiques des organes reproducteurs des animaux mâles et femelles comprenaient une atrophie tubulaire bilatérale grave des testicules, une atrophie et une inactivation des glandes mammaires, une atrophie grave de la prostate, une atrophie utérine légère à modérée, une absence de corps jaunes ou de follicules en développement dans les ovaires et une absence de spermatozoïdes dans les tubules épидидymaux. Après la période de récupération de 4 semaines, la plupart des changements susmentionnés se sont révélés réversibles, du moins en partie.

Chez la plupart des chiens mâles matures, les taux de testostérone étaient réduits. Les taux de FSH (chez les mâles et les femelles) tendaient à diminuer. Ces changements ont été réversibles après la période de 4 semaines sans traitement.

L'administration répétée d'icatibant a retardé de manière réversible la maturation sexuelle chez les jeunes rats et les jeunes chiens. Les rats sexuellement immatures ont été traités quotidiennement par 3 mg/kg d'icatibant pendant 7 semaines. Les observations macroscopiques chez les rats mâles comprenaient l'atrophie des testicules et des épидидymes. Sur le plan microscopique, une vacuolisation des cellules tubulaires et une dégénérescence des cellules germinales ont été observées. Chez les mâles traités par des doses de 9,0 et de 25 mg/kg/jour, on a noté un retard statistiquement significatif de la maturation physique, une diminution du poids de la prostate et des testicules, une vacuolisation des cellules tubulaires et une dégénérescence des cellules germinales. Une diminution du nombre de spermatozoïdes, de la motilité des spermatozoïdes et de la vitesse des spermatozoïdes a été notée chez les mâles qui ont reçu une dose de 25 mg/kg/jour. Par conséquent, une diminution de la fertilité a été observée chez les femelles non traitées qui ont été accouplées avec des mâles traités par l'icatibant à la dose de 25 mg/kg/jour. Tous les changements microscopiques et changements dans le poids des organes ont été complètement ou partiellement réversibles après la période sans traitement. Chez les femelles, on a noté une diminution du poids de l'utérus.

Des chiens immatures sexuellement ont été traités par l'icatibant pendant 13 semaines. Chez les chiens mâles, on a observé un volume testiculaire réduit ainsi qu'une diminution des taux de testostérone, de LH et de FSH. Chez les chiennes, on a noté une diminution des taux de FSH. Ces changements étaient partiellement réversibles durant la période sans traitement. Les observations macroscopiques comprenaient une diminution de volume des testicules, des épидидymes, de la prostate, de l'utérus, du vagin et des ovaires. Une immaturité des organes génitaux a été observée chez tous les mâles à toutes les doses, ainsi que chez les femelles, qui ont en outre présenté une absence de la portion glandulaire des glandes mammaires. Durant la période sans traitement, le rythme de développement et de maturation des organes reproducteurs chez les mâles et les femelles a été considéré comme concordant avec les processus normaux de maturation et de récupération.

Les effets de l'icatibant sur les organes reproducteurs chez les animaux sexuellement immatures sont semblables aux effets de l'icatibant sur les tissus des organes reproducteurs chez les rats et les chiens matures (voir plus haut). L'icatibant a un effet réversible sur les gonadotrophines.

La bradykinine, dont l'action passe par le récepteur B2, est reconnue comme jouant un rôle dans le contrôle de la sécrétion hormonale dans l'hypothalamus. Par conséquent, ces effets sur la sécrétion hormonale et, par le fait même, sur les organes sexuels ne sont pas inattendus. Le schéma posologique quotidien utilisé dans les études non cliniques est une exagération des conditions thérapeutiques cliniques. Les patients adultes traités par l'icatibant sont peu susceptibles de présenter des réactions indésirables touchant les organes sexuels compte tenu de la nature intermittente des crises d'AOH et de l'utilisation de l'icatibant.

En contexte clinique, 39 hommes et femmes adultes en bonne santé ont reçu une injection sous-cutanée de 30 mg toutes les 6 heures, à 3 reprises, tous les 3 jours, pour un total de 9 doses. On n'a pas observé de variations significatives par rapport aux valeurs initiales des concentrations basales ou stimulées par la GnRH des hormones reproductrices (estradiol, progestérone, prolactine, DHEA, DHEA-S, SHBG, FSH et LH chez les femmes, et testostérone, DHEA, DHEA-S, SHBG, FSH, LH et inhibine-B chez les hommes). L'icatibant n'a pas eu d'effets notables sur la concentration de la progestérone durant la phase lutéale, la fonction lutéale et la durée du cycle menstruel chez les femmes, ni sur le nombre de spermatozoïdes, la motilité des spermatozoïdes et la morphologie des spermatozoïdes chez les hommes. Le schéma posologique utilisé dans le cadre de cette étude est très peu susceptible d'être maintenu en contexte clinique.

Carcinogénicité

Une étude de 2 ans a été menée auprès de rats pour évaluer le potentiel cancérigène de l'icatibant. Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé chez les rats à des doses sous-cutanées d'icatibant pouvant atteindre 6 mg/kg/jour (dose approximativement 6 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de l'ASC).

Génotoxicité

Selon les résultats d'une batterie de tests standards in vitro et in vivo, l'icatibant n'est pas génotoxique.

Études sur la reproduction et le développement

L'icatibant ne s'est pas révélé tératogène lorsqu'il a été administré par injection sous-cutanée durant les premiers stades du développement embryonnaire et fœtal chez le rat (25 mg/kg/jour) et le lapin (10 mg/kg/jour). Dans le cadre d'études menées chez l'animal, l'icatibant a causé de la mortalité fœtale, un retard de la parturition et des pertes préimplantatoires chez les rats, ainsi que des naissances prématurées, des avortements, de la mortalité fœtale et des pertes préimplantatoires chez les lapins. Une parturition retardée et en une mortalité fœtale ont été observées chez des rats à des doses de 0,5 à 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (doses maternelles de 1 et 3 mg/kg respectivement en fonction de l'ASC). Une augmentation des pertes préimplantatoires a été observée chez les rats lorsque la dose administrée était 7 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (dose maternelle de 10 mg/kg sur la base de l'ASC). Le nombre moyen de petits nés de chaque femelle était plus faible que chez les témoins, et le taux de survie des petits (à la dose de 10 mg/kg/jour) était de 25 % entre le jour 1 et le jour 4 suivant la naissance. Après le jour 4 suivant la naissance, le taux de survie des petits était de 100 %.

Dans le cadre d'études menées chez les lapins, les pertes préimplantatoires et l'augmentation de la mortalité fœtale ont été observées lorsque la dose administrée était 13 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (dose maternelle de 10 mg/kg en fonction de l'ASC). L'icatibant est un antagoniste puissant de la bradykinine et, par conséquent, à hautes doses, le traitement peut avoir des effets sur le processus d'implantation utérine et la stabilité utérine subséquente au début de la gestation. Ces effets utérins se manifestent également à la fin de la gestation, période durant laquelle l'icatibant a un effet tocolytique résultant en une parturition retardée chez le rat s'accompagnant d'une détresse fœtale et de la mort périnatale à dose élevée (10 mg/kg/jour).

Après l'administration d'une seule dose sous-cutanée (1 mg/kg) à des rates gestantes, aucun effet sur le développement postnatal des rats n'a été noté.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **FIRAZYR**^{®*} icatibant injectable

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **FIRAZYR** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **FIRAZYR**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

FIRAZYR est utilisé pour traiter les crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte ayant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase (une protéine).

Les effets de ce médicament :

En présence d'AOH, il y a augmentation de la concentration de bradykinine (substance circulant dans le sang), ce qui provoque des symptômes tels que l'enflure, la douleur, les nausées et la diarrhée. **FIRAZYR** bloque l'activité de la bradykinine et empêche la progression des symptômes associés aux crises d'AOH.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas **FIRAZYR** si vous êtes allergique à l'icatibant, à tout autre ingrédient de **FIRAZYR** ou à l'un des composants du contenant.

L'ingrédient médicinaux :

Acétate d'icatibant

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide acétique glacial, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

La présentation :

FIRAZYR est une solution pour injection sous-cutanée contenant 10 mg/mL d'icatibant sous forme d'acétate. **FIRAZYR** est offert dans une seringue préremplie contenant 30 mg/3 mL d'icatibant sous forme d'acétate. Une trousse d'auto-administration pour le patient, contenant un sac de transport, des dispositifs de protection d'aiguille et des tampons d'alcool, peut être obtenue par l'entremise du programme de soutien des patients atteints d'AOH de Shire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Votre professionnel de la santé devra vous enseigner ou enseigner à votre aidant comment vous administrer des injections de **FIRAZYR** sous-cutanées (sous la peau).

Si vous avez une crise laryngée (obstruction des voies respiratoires supérieures causant une difficulté à respirer), injectez

FIRAZYR puis rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **FIRAZYR** si :

- vous avez des problèmes cardiaques comme de l'angine instable (réduction de débit sanguin vers le muscle cardiaque);
- vous avez récemment fait un AVC;
- vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse;
- vous allaitez.

FIRAZYR n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

FIRAZYR peut causer de la fatigue, des étourdissements ou de la somnolence. ÉVITEZ de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine après avoir reçu **FIRAZYR** si vous vous sentez fatigué ou étourdi.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui sont offerts en vente libre, les vitamines et les produits de santé naturels.

FIRAZYR peut avoir un effet sur l'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les inhibiteurs de l'ECA servent à diminuer la tension artérielle.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il se peut qu'un professionnel de la santé vous injecte votre première dose de **FIRAZYR**. Le cas échéant, il vous dira à quel moment vous pouvez retourner chez vous sans danger.

Un professionnel de la santé vous enseignera également comment vous injecter **FIRAZYR** en toute sécurité avant que vous commenciez à vous injecter le médicament vous-même.

Vous devez lire les directives d'injection et suivre les étapes décrites dans la section « Étapes à suivre pour effectuer l'injection ».

Dose habituelle chez l'adulte:

- Vous devez injecter le médicament sous la peau (injection sous-cutanée de 30 mg/3 mL) comme votre médecin vous l'a indiqué, lorsque vous avez des symptômes d'une crise d'AOH.
- Si vous avez une crise laryngée (obstruction des voies respiratoires supérieures), injectez **FIRAZYR**, puis rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.
- Si les symptômes persistent ou reviennent, vous pouvez faire une autre injection (30 mg/3 mL) au moins 6 heures après la première injection.

Ne faites pas plus de 3 injections en 24 h. Consultez votre médecin avant d'utiliser plus de 8 doses par mois.

Étapes à suivre pour effectuer l'injection :

1 – Préparation à l'utilisation de FIRAZYR

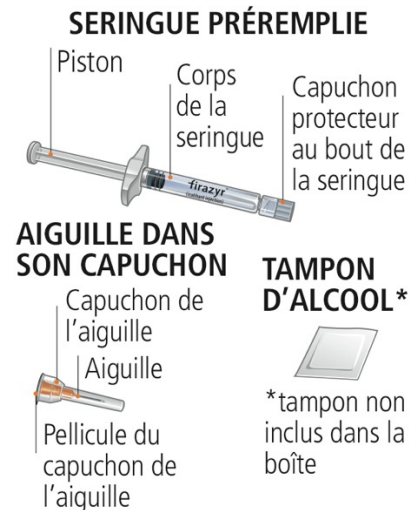
Vous aurez besoin du matériel suivant :

- votre plaquette alvéolée de FIRAZYR, qui contient une seringue préremplie à usage unique et une aiguille;
- un tampon d'alcool (voir la **Figure A**).

Remarque : La solution qui se trouve dans la seringue préremplie FIRAZYR devrait être transparente et incolore. N'utilisez pas la seringue préremplie FIRAZYR si la solution contient des particules, si elle est trouble ou si elle a une couleur inhabituelle. Si vous croyez que votre seringue FIRAZYR est impropre à l'utilisation ou est anormale d'une façon ou d'une autre, veuillez communiquer avec Shire au 1-888-867-7426.

N'oubliez pas de vous laver les mains avec de l'eau et du savon avant de manipuler le matériel nécessaire à votre injection, et manipulez toujours le matériel avec soin pour éviter la contamination.

Figure A



2 – Préparation de la dose de FIRAZYR

- Retirez la seringue préremplie et l'aiguille de la plaquette alvéolée.

- Retirez la pellicule du capuchon (l'aiguille doit rester dans le capuchon protecteur jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser). **Voir la Figure B**

Figure B



- Tenez la seringue fermement et retirez le capuchon protecteur de la seringue préremplie.
- Fixez soigneusement l'aiguille à la seringue préremplie contenant la solution FIRAZYR transparente. **Voir la Figure C**

Figure C



- Vissez fermement l'aiguille sur la seringue préremplie. Prenez soin de ne pas retirer l'aiguille du capuchon. **Voir la Figure D**

Figure D

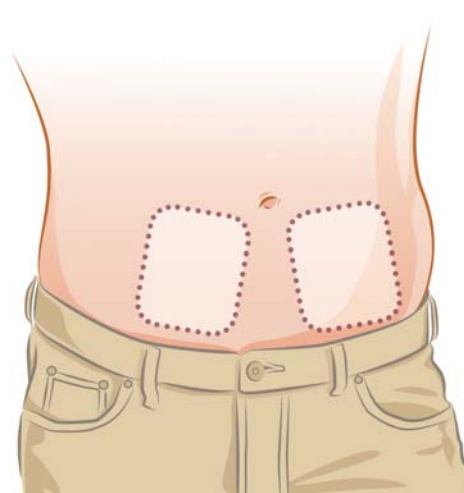


3 – Préparation du point d'injection

- Choisissez le point d'injection. Le point d'injection doit être un repli de peau sur votre abdomen situé environ de 5 à 10 cm (2 à 4 pouces) sous le nombril, d'un côté ou de l'autre. **Voir Figure E**

La zone choisie doit se trouver à au moins 5 cm (2 pouces) de toute cicatrice. Ne choisissez pas un endroit tuméfié, enflé ou douloureux.

Figure E



- Nettoyez le point d'injection de FIRAZYR avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher. **Voir la Figure F**

Figure F



4 – Injection de FIRAZYR

• Retirez le capuchon de l'aiguille en tenant le capuchon et en tirant doucement sur la seringue. Ne tirez pas sur le piston. **Voir la Figure G**

Figure G



• Tenez la seringue préremplie FIRAZYR dans une main entre les doigts et le pouce. **Voir la Figure H**

Figure H



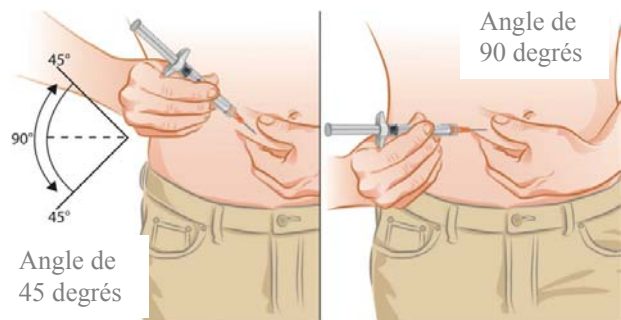
• Utilisez votre autre main pour former doucement un repli de peau avec votre pouce et vos doigts à l'endroit préalablement nettoyé avec le tampon d'alcool. **Voir la Figure I**

Figure I



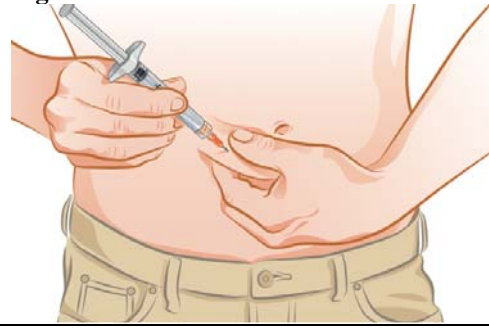
• Tenez la seringue à un angle de 45 à 90 degrés par rapport à la peau, l'aiguille faisant face au repli de peau que vous tenez entre vos doigts. **Voir la Figure J**

Figure J



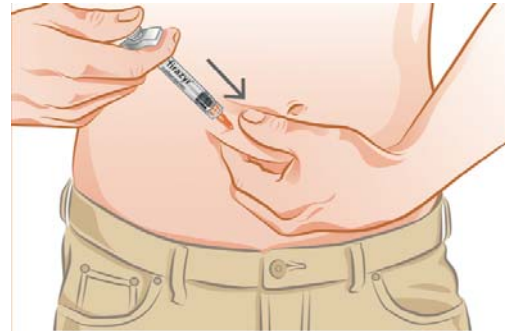
• Maintenez le repli de peau, appuyez l'aiguille sur la peau et insérez rapidement l'aiguille dans le repli de peau. **Voir la Figure K**

Figure K



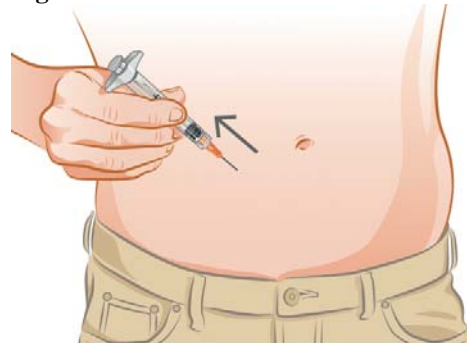
• Poussez sur le piston, dans le haut de la seringue, pendant au moins 30 secondes jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de liquide dans la seringue FIRAZYR. **Voir la Figure L**

Figure L



• Relâchez le repli de peau et retirez doucement l'aiguille de la peau. **Voir la Figure M**

Figure M



5 – Mise au rebut de la seringue préremplie FIRAZYR usagée

• Placez la seringue FIRAZYR usagée, avec l'aiguille toujours en place, dans un contenant pour objets pointus (comme un contenant pour objets contaminés), un contenant en plastique rigide (comme une bouteille de détergent) ou un contenant de métal (comme une boîte de café vide). Fermez le contenant hermétiquement et jetez-le de manière appropriée. Il peut y avoir des lois provinciales ou locales à propos de la bonne façon de jeter des seringues ou des aiguilles. Informez-vous auprès de votre pharmacien ou d'un autre professionnel de la santé pour savoir comment vous débarrasser des seringues et des aiguilles usagées. **Voir la Figure N**

Figure N



Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous avez des effets secondaires inattendus pendant que vous prenez **FIRAZYR**, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Entreposer à une température de 2 à 25 °C. Ne pas congeler. Garder FIRAZYR dans sa boîte originale jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

- Brûlure, rougeur, enflure, douleur, démangeaisons ou chaleur au point d'injection
- Douleur ou distension abdominale
- Diarrhée
- Fièvre
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Inflammation des sinus
- Infection des voies urinaires
- Augmentation de la quantité d'enzymes du foie appelées « transaminases » (ALAT, ASAT)
- Étourdissements
- Maux de tête
- Aggravation ou récurrence de l'AOH
- Éruption cutanée
- Nausées
- Congestion nasale

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins d'urgence
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Battements cardiaques irréguliers			X
Inconnus	Douleur thoracique d'origine cardiaque ou non			X
	Crise cardiaque			X
	Augmentation de la quantité d'enzymes du foie (ALAT, ASAT)		X	

Si vous avez des effets secondaires qui vous dérangent et qui ne disparaissent pas, informez-en votre professionnel de la santé.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur FIRAZYR:

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Obtenez la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les Renseignements pour le consommateur en consultant le site Web de Santé Canada <http://hc-sc.gc.ca>, www.shirecanada.com, ou en appelant Laboratoires Paladin Inc. au 1-888-867-7426.

Shire Orphan Therapies, LLC a rédigé ce dépliant.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
États-Unis

Dernière révision : 19 novembre 2015

* FIRAZYR est une marque de commerce déposée de Shire Orphan Therapies GmbH.
© 2015 Shire Orphan Therapies, LLC. Tous droits réservés.